

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název: **Studium transportních mechanismů receptorově specifických radiofarmak v ledvinných buňkách**

Autor: **Mgr. Jan Cihlo**

Předložená disertační práce se zabývá aktuální problematikou radioaktivně značených peptidů a protilátek pro diagnostiku a terapii v onkologické praxi se zaměřením na řešení rizik spojených s jejich potenciální nefrotoxicitou.

Disertační práce obsahuje 152 stran textu a je rozdělena do osmnácti částí, z nichž prvních sedm obsahuje cenné informace potřebné pro znalost předmětu studované problematiky týkající se radioaktivně značených peptidů a monoklonálních protilátek, jejich přípravy, kontroly radiochemické čistoty, ale i jejich nežádoucích účinků a možnosti ovlivnění jejich radionefrotoxicity. Další 4 části popisují cíle experimentu, použité materiály a přístroje, metodiku, postup práce a získané výsledky. Následuje podrobnější diskuse a závěr. Práci doplňují souhrny v českém a anglickém jazyce, seznam použitých zkratk a 144 literárních citací. Přílohou je seznam publikovaných článků a monografií, dvě vybrané publikace jsou prezentovány *in extenso*.

Předložený spis disertační práce hodnotím jako zdařilý, je napsán přehledně, srozumitelně a s velmi dobrou grafickou úpravou. Teoretická i experimentální část obsahuje mnoho cenných vědeckých informací z oblasti řešené problematiky a jistě bude i zdrojem informací při dalším výzkumu těchto radioaktivních léčiv s cílenou biodistribucí.

K obsahu disertační práce nemám podstatnější připomínky. Autor používá správné názvosloví látek a sloučenin. V tomto ohledu jsou drobnou nepřesností psané názvy některých prvků (jód, ytrium), přípon cukrů (-óza) a enzymů (-áza), případně foneticky psané názvy některých aminokyselin a alifatických alkoholů.

V textu jsem našel několik drobných nepřesností (překlepů), které však v žádném případě nesnižují kvalitu předložené práce, např. str. 46 u hodnot buněčných průměrů uvedených v závorce nejsou uvedeny jejich jednotky, str. 80 koncentrace peptidu. Tabulky a grafy jsou v textu řazeny na správné místo, v textu však nejsou vždy citovány. Domnívám se, že obrázky se strukturálními vzorci v části 6.3. jsou možná nadbytečné; informační hodnotu mají v tomto případě i samotné názvy těchto látek. Aktivita radioaktivních látek (prekurzorů) pro značení peptidů je vyjádřena ve starších jednotkách mCi. V částech B na obrázcích 39, 40, 41, 46, 47 a 48 nejsou na ose pořadnic uvedeny jednotky. U tabulky 10 se neuvádí hodnota n (počet měřených vzorků). V části 11.3.2.3. je v textu chybně uvedeno

číslo obrázku (44 namísto 50). V obrázcích 54 a 55 je střídavě osa pořadnic popsána anglicky (55A), nebo s překlepem.

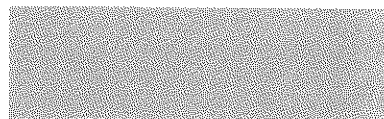
K autorovi disertační práce mám tyto otázky:

- 1) Co lze očekávat od využití vysoce nefrotoxických léčiv uvedených v 6.3.8. pro snižování radiotoxicity studovaných radiofarmak?
- 2) Jaká aktivita značených peptidů (10.3.4.) byla aplikována potkanům?
- 3) Jaká byla radioaktivní koncentrace roztoků  $^{111}\text{InCl}_3$  a  $^{90}\text{YCl}_3$  při značení protilátek (10.4.)?
- 4) Proč se in vitro internalizace studovaných látek zkoušela při teplotě 4 °C, která neodpovídá podmínkám in vivo?
- 5) Jaký byl počet zvířat ve studovaných skupinách v distribučních pokusech na potkanech? V části 11.3.4. v textu ani obrázcích, např. grafech kumulačních profilů (obr. 52) není uveden.
- 6) Závěrečný dotaz: bude boj s nefrotoxitou terapeutických radiofarmak úspěšnější u radioaktivně značených peptidů nebo v budoucnosti i u protilátek, resp. jejich fragmentů?

Práci jako celek hodnotím velmi kladně. Byla provedena výborná literární rešerše, zaměřená komplexně na studovaný problém. Provedení všech experimentů a zpracování výsledků ukazuje autorovu dobrou orientaci v řešené problematice a získanou zkušenost ve vědecké práci. Diskusi v předloženém spisu považuji za excelentní shrnutí studovaného problému a dosažených výsledků.

Závěr:

Předloženou disertační práci hodnotím jako přínosnou pro oblast nových radioaktivních přípravků s cílenou biodistribucí. Mgr. Jan Cihlo prokázal schopnost samostatně řešit vědecké problémy, pracovat s odbornou literaturou, poznatky aplikovat do experimentální práce a formulovat závěry pro další výzkumnou činnost ve vědním oboru farmakologie a toxikologie. Předložený spis jednoznačně splňuje z hlediska všech kritérií požadavky kladené na práce tohoto typu. Doporučuji proto, aby Mgr. Janu Cihlovi byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.



doc.RNDr. Pavel Komárek, PhD.

V Praze, 29.4.2009